

No title available.

Patent Number: FR2749169
Publication date: 1997-12-05
Inventor(s): CHERIF CHEIKH ROLAND (FR)
Applicant(s):: DELAB (FR)
Requested Patent: FR2749169
Application Number: FR19960006886 19960604
Priority Number (s): FR19960006886 19960604
IPC Classification: A61K9/08 ; A61K9/10 ; A61K9/107 ; A61J1/20 ; A61M5/178 ; A61M5/19
EC Classification: A61J1/00M6, A61M5/00P, A61M5/28M, A61M5/315M
Equivalents: AU3179797, BR9709537, CA2257904, CN1225574, CZ9803887, EP0909155,
NO985656, PL330285, WO9746202

Abstract

The invention features a method comprising the following steps: preparing in a vacuum a dry form (18) of an active principle, as well as a liquid (22), and drawing this liquid into the dry form, by the action of the vacuum to obtain the injectable preparation. The device comprises a gastight syringe (19) to condition under vacuum the dry form (18), a reservoir (21) containing the liquid (22) and a cap (29) forming a connector between the syringe and the liquid reservoir, the injection needle (25) of the syringe being driven into the septum (24) of the cap (29). The invention enables a preparation which is directly injectable by means of an automatic rehydration step to be obtained; indeed, after activation, the extemporaneous preparation is automatic since the device elements move by themselves under the action of the liquid which is drawn by suction into the volume under vacuum containing the solid formulation (18).

Data supplied from the esp@cenet database - 12

THIS PAGE BLANK (USPTO)

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

① N° de publication : 2 749 169
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

② N° d'enregistrement national : 96 06886

⑤ Int Cl : A 61 K 9/08, A 61 K 9/10, 9/107, A 61 J 1/20, A 61 M
5/178, 5/19

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

② Date de dépôt : 04.06.96.

③ Priorité :

④ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 05.12.97 Bulletin 97/49.

⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦ Demandeur(s) : DELAB — FR.

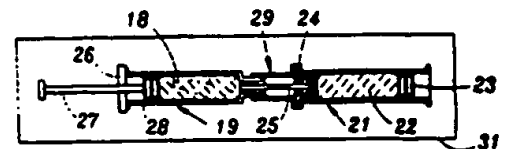
⑧ Inventeur(s) : CHERIF CHEIKH ROLAND.

⑨ Titulaire(s) :

⑩ Mandataire : CABINET LAVOIX.

⑪ PROCÉDE POUR CONSTITUER UNE PRÉPARATION INJECTABLE ET DISPOSITIF POUR LA MISE EN
OEUVRE DE CE PROCÉDE.

⑫ Selon ce procédé, on prépare une forme sèche (18)
d'un principe actif sous vide, ainsi qu'un liquide (22), et on
introduit ce liquide dans la forme sèche par aspiration,
grâce à l'action du vide pour former la préparation injecta-
ble: le dispositif comprend une seringue (19) étanche aux
gaz pour conditionner sous vide la forme sèche (18), un ré-
servoir (21) contenant le liquide (22) et un capuchon (29)
formant connecteur entre la seringue et le réservoir de li-
quide, l'aiguille d'injection (25) de la seringue étant enfon-
cée dans le septum (24) du capuchon (29). L'invention per-
met d'obtenir la préparation directement injectable par une
réhydratation automatique; en effet après activation, la pré-
paration extemporanée est automatique car les éléments
du dispositif se déplacent seuls sous l'action du liquide qui
est attiré par aspiration dans le volume sous vide contenant
la formulation solide (18).



FR 2 749 169 - A1



La présente invention a pour objet un procédé pour constituer une préparation pharmaceutique injectable, un dispositif pour la mise en oeuvre de ce procédé ainsi que le produit obtenu par la mise en oeuvre du procédé au moyen du dispositif.

5 On sait que les formes injectables sont immédiatement biodisponibles et constituent un mode possible d'administration passive pour le malade et un traitement idéal dans les cas d'urgence.

Une autre raison importante au développement des formes parentérales est l'utilisation de principes actifs (PA) qui sont dégradés et/ou non absorbés significativement par la voie orale.

10 Parmi tous ces P.A. qui, pour diverses raisons, nécessitent une forme injectable, nombreux sont ceux qui sont instables en milieu aqueux, que ce soit en solution, en suspension ou en dispersion.

Pour éviter l'hydrolyse et l'ensemble des problèmes physico-chimiques liés à une présentation liquide (précipitation, agrégation, adsorption, cristallisation,...), on utilise souvent une présentation dans laquelle le P.A. est conservé sous une forme solide, séchée ou lyophilisée.

15 La préparation de la forme liquide nécessaire à l'injection a alors lieu extemporanément, juste avant l'injection.

20 Cette préparation consiste à hydrater la forme solide avec le milieu liquide de solubilisation ou de suspension du P.A.

Classiquement, cette opération est réalisée dans un flacon scellé qui contient la forme solide. Le liquide est introduit dans le flacon grâce à une seringue dont l'aiguille peut transpercer un bouchon-septum.

25 La forme liquide est ensuite récupérée dans la seringue pour pouvoir être injectée.

Le temps nécessaire à cette opération délicate, et les risques de contamination qu'elle comporte, ont conduit les spécialistes de technologie

médicale à imaginer des dispositifs pour rendre plus sûre et plus simple la préparation extemporanée, et utiliser le moins possible d'éléments.

Dans ce sens, on connaît par les brevets EP-A-0 664 136, DAIKYO SEIKO, EP-0 599 649 PHARMACIA, WO-95 11051, une seringue
5 bicompartimentale ou "by-pass", qui associe dans une même seringue le milieu liquide et la forme solide qui sera directement réhydratée dans la seringue avant injection.

De même, certains fabricants proposent des dispositifs qui associent le flacon à la seringue et contrôlent la bonne exécution de la
10 préparation (brevets français DEBIOTECH 2 705 898, 2 715 311, 2 717 086).

Certains défauts des systèmes traditionnels ne sont, toutefois, pas résolus par ces nouveaux dispositifs, qui posent des problèmes de perte de
préparation dans leurs volumes morts, qui ne rendent pas la réhydratation automatique et statique mais la maintiennent manuelle et dynamique, c'est-à-
15 dire que le flot de liquide et les transferts après hydratation déplacent la forme solide et notamment le P.A. La forme injectable n'a, alors, pas nécessairement la même répartition ou homogénéité que la forme sèche. Ceci constitue un problème notamment dans le cas des suspensions.

Le fait que la préparation soit dynamique et réalisée manuellement
20 peut conduire à des différences importantes selon l'opérateur, la vitesse avec laquelle il agit, la façon dont il charge le liquide et dont il contrôle l'évacuation de l'air. Enfin, la force avec laquelle le P.A. solide est hydraté est susceptible d'entraîner une émulsion de microbulles d'air plus ou moins importante.

Le temps laissé à la solubilisation ou à la suspension et l'agitation
25 du milieu liquide conditionnent l'homogénéité de la préparation.

Dans le cas des suspensions, une mauvaise homogénéité ou un début de sédimentation peut entraîner des problèmes de dose et d'administration.

L'invention a pour but de proposer un procédé remédiant à ces divers inconvénients.

Conformément à l'invention, le procédé pour constituer une préparation injectable est caractérisé en ce qu'on prépare une forme sèche
5 d'un principe actif sous vide, ainsi qu'un liquide, et on introduit ce liquide dans la forme sèche par aspiration grâce à l'action du vide pour former ladite préparation injectable.

Le procédé de préparation et de conditionnement sous vide de l'invention évite à la fois les problèmes ci-dessus (volume mort, activation
10 manuelle, injectabilité) et les problèmes de formulation liquide injectée (homogénéité, dégazage).

Suivant une caractéristique du procédé, la forme sèche sous vide occupe le même volume que la forme finale obtenue après hydratation automatique par un volume de liquide correspondant, exactement prédéterminé.
15

Suivant un mode de réalisation du procédé de l'invention, on ajoute à la forme sèche une couche d'excipient qu'on utilise à la suite de la préparation injectable comme un piston liquide pour pousser les autres couches et réduire les pertes de principe actif lors de l'injection.

20 Suivant une autre forme de réalisation du procédé conforme à l'invention, la forme sèche est conditionnée dans une seringue fixée à un dispositif automatique de réhydratation ; pour préparer la forme sèche, on congèle un liquide contenant le principe actif, on ajoute en surface du liquide congelé une quantité déterminée de solution d'excipient, on congèle cette
25 solution d'excipient, on lyophilise l'ensemble ; on obtient ainsi, entre le piston de la seringue et le solide de principe actif sous vide, un volume de lyophilisat ne contenant que l'excipient qui, après réhydratation automatique et déplacement du piston pour vider la seringue, occupe en fin d'injection un

volume mort au fond de la seringue et de l'aiguille d'injection.

Ce procédé de préparation et de conditionnement conduit à une réhydratation automatique : il suffit à l'utilisateur d'activer le dispositif pour que le liquide reconditionne la forme solide dans l'état où elle se trouvait avant séchage ou lyophilisation. L'activation du dispositif consiste à mettre en contact le volume liquide et le volume solide sous vide. Après activation, la préparation extemporanée est automatique, c'est-à-dire que les éléments du dispositif se déplacent seuls sous l'action du liquide qui est attiré par aspiration par le vide dans lequel se trouve la formulation solide.

Cette propriété du conditionnement sous vide est indépendante de l'opérateur et l'hydratation conduit à un retour immédiat à la situation de la forme liquide avant séchage ou lyophilisation.

La forme solide et le principe actif restent statiques au cours de cette hydratation, c'est-à-dire non déplacés par le liquide.

Cette préparation immédiate est donc directement injectable sans qu'il soit nécessaire de l'agiter, de la transférer ou de chasser l'air avant injection.

Ce procédé de préparation et de conditionnement peut utiliser certains dispositifs ou contenants actuellement disponibles, à condition qu'ils assurent le maintien sous vide de la forme sous vide jusqu'à réhydratation. Le ou les éléments du dispositif doivent permettre cette réhydratation en évitant le contact avec l'air ambiant.

Cette particularité conduit aussi à certains dispositifs ou éléments spécifiques pour ce procédé de préparation et conditionnement. Ces dispositifs et éléments seront décrits plus loin.

Les techniques de conditionnement sous vide de la forme solide dans le dispositif et l'emballage sont dérivées de techniques existantes (tube de prélèvement sanguin, emballage sous film plastique...). Ce conditionne-

ment sous vide de la forme solide et du P.A. est, de plus, susceptible de remplacer l'inertage (azote) et d'améliorer la stabilité de la préparation en particulier à la température (isolement thermique) et la compatibilité au contenant (isolement de contact).

5 Les avantages précédemment mentionnés du procédé et des dispositifs de l'invention, qui seront expliqués plus loin, sont particulièrement importants pour certaines préparations :

- Pour une préparation solide facilement solubilisable, l'avantage est d'obtenir immédiatement une préparation liquide sans bulles d'air et dégazée.

10 - Pour une préparation solide plus difficilement solubilisable, soit par sa viscosité soit par le temps nécessaire à la solution, la formulation sous vide évite l'émulsion d'air dans le liquide, simplifie et accélère la solubilisation.

15 - Pour une suspension et plus spécialement pour une suspension de microsphères retard (Décapeptyl 3,75 B.I.), la formulation sous vide évite les problèmes de déshomogénéisation et les risques de précipitation, donc l'obturation en diminuant le temps nécessaire à la reconstitution.

20 La préparation galénique sous vide et le dispositif préchargé permettent de diminuer considérablement le volume mort, et donc les pertes de principe actif.

- Enfin pour une dispersion, et plus particulièrement, pour les formes semi-solides, la très forte viscosité de la forme hydratée rend pratiquement indispensable le recours à un procédé de préparation et de conditionnement sous vide de la forme sèche.

25

La forme aqueuse non-liquide ou semi-solide obtenue après hydratation sous vide est, de plus, susceptible d'avoir des propriétés de relargage différentes et meilleures que celles d'une forme hydratée à l'air. Le

fait de ne pas avoir d'air prisonnier dans la dispersion permet de diminuer le volume pour une même quantité (ce qui améliore le relargage) et évite les ruptures de la structure en dépôt in-situ qui peuvent également modifier le relargage.

5 Le procédé, le conditionnement et les dispositifs sont, ici, décrits pour des formes liquides aqueuses. Il va de soi que l'ensemble de l'invention s'applique avec les mêmes avantages aux formes liquides (solution, suspension ou dispersion), reconstituées à partir d'un mélange eau-solvant organique, à partir de solvant organique ou à partir d'autres liquides comme
10 les huiles injectables.

La vitesse du processus de préparation et sa réalisation dans un conditionnement hermétique compensent la viscosité ou les risques d'évaporation de certains liquides.

15 Le dispositif pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend des moyens de conditionnement sous vide d'une forme sèche, des moyens de conditionnement d'un liquide de réhydratation extemporanée, et de connexion entre lesdits moyens afin d'ajouter par aspiration le liquide à la forme sèche.

20 Conformément à un mode de réalisation préférentiel, les moyens de conditionnement sous vide de la forme sèche sont une seringue étanche aux gaz, et les moyens de conditionnement de liquide sont un réservoir contenant un piston.

25 La seringue est préchargée de la forme solide sous vide, dont le conditionnement permet une injection immédiate après hydratation sans agitation, et en évitant le transfert de la solution ou de la suspension à travers une aiguille depuis le réservoir de préparation du liquide vers la seringue.

Un autre avantage des dispositifs conditionnés sous vide est qu'il est ainsi possible de diminuer les volumes des réservoirs du liquide et du

solide tout en augmentant la précision du volume injecté.

En effet, l'absence d'air permet de remplir complètement le compartiment contenant le solide. Le volume contenu dans le compartiment liquide peut être exactement calculé pour occuper le volume laissé vide dans la préparation plus les pertes du dispositif. Mais ce volume peut être également en excès, car c'est le volume du vide dans le solide qui fixera exactement la quantité de liquide nécessaire à la réhydratation.

Le dispositif contenant le liquide de réhydratation est avantageusement contenu dans un réservoir étanche, dont le volume peut diminuer sans contrainte au fur et à mesure que le liquide est transvasé vers le réservoir de la forme solide sous vide.

Ceci peut notamment être obtenu facilement avec une carpule ou cartouche ou avec une seringue pré-remplie, dont le piston se déplace avec le mouvement du liquide.

Le réservoir pourra également être constitué d'une poche plastique souple pré-remplie, dont les parois flexibles suivront le déplacement du liquide.

L'élément de connexion du liquide et du vide à l'abri de l'air ambiant pourra être constitué d'un septum, d'un clapet, d'une vanne ou d'un robinet.

Une des caractéristiques du procédé et des dispositifs est de diminuer les volumes morts. Cela est réalisé non seulement en diminuant le volume des éléments de connexion (liquide-vide) ou d'injection (aiguille-seringue) mais aussi grâce au processus statique de réhydratation qui permet d'occuper les volumes morts avec du liquide sans principe actif, et donc sans perte d'injection.

Ainsi, l'élément connecteur et/ou l'aiguille pourront être chargés de liquide sans principe actif pour éliminer les pertes.

De plus, il est possible, grâce au même processus statique, de prévoir le "piston liquide" sans principe actif mentionné précédemment, qui occupera les volumes morts de la seringue d'injection et de l'aiguille après administration, permettant ainsi de réduire encore les pertes de principe actif.

5 Ceci est simplement obtenu en ajoutant, après congélation de la formulation liquide contenant le principe actif, un volume calculé d'une solution d'excipient tel que du mannitol, qui sera congelé et lyophilisé en même temps que la formulation. Grâce à la réhydratation statique et rapide, les deux liquides, une fois reformés, ne se mélangeront pratiquement pas et le liquide sans principe

10 actif pourra pousser tout le liquide avec principe actif hors de la seringue et de l'aiguille (comme un "piston liquide"), ce qui évitera les pertes.

Dans tous les cas (solution, suspension ou dispersion), une fois la forme solide séchée ou lyophilisée, si la seringue est fermée du côté de l'injection par l'élément de connexion, l'aiguille ou un septum, on positionne

15 le piston sous vide avec ou sans système de blocage, par exemple, à l'intérieur du lyophilisateur. Si la seringue est ouverte, on peut la conditionner sous vide d'air au moment de l'emballage sous film de plastique.

Même si le conditionnement de la seringue fermée est au préalable réalisé sous vide, on aura avantage à emballer ensuite cette

20 seringue sous vide de façon à ce que l'emballage, et non la seringue, assure l'étanchéité à l'air lors du stockage. Ceci constitue une double sécurité et facilite de plus le contrôle de l'intégrité de l'emballage avant utilisation (ouverture).

Le produit ou forme finale obtenu après hydratation du solide peut

25 se présenter sous l'une des trois formes ci-dessous :

1) Solutions

Le principe actif associé, par exemple, au mannitol, est solubilisé dans l'eau pour préparation injectable; la solution est distribuée en volume à

l'intérieur des seringues; les seringues sont congelées et lyophilisées selon un procédé traditionnel et le lyophilisat solide est conditionné sous vide avec la seringue préfixée ou non aux autres éléments du dispositif de réhydratation extemporanée.

5

2) Suspensions

Dans le cas, par exemple, des microsphères retard, la dose de microsphères est pesée dans la seringue. On ajoute le volume de liquide de dispersion. On disperse ensuite mécaniquement les microsphères dans le liquide. Préférentiellement, on utilise les ultrasons pour cette dispersion. On congèle, ensuite, rapidement la dispersion, préférentiellement dans l'azote liquide. On obtient alors une dispersion homogène des microsphères dans le liquide congelé. Le liquide contient la trame du lyophilisat, par exemple, le mannitol. On lyophilise et on obtient un solide dans lequel les microsphères sont suspendues par la trame dans l'état idéal de dispersion homogène du liquide.

15

On conditionne alors sous vide dans la seringue ce solide, associé ou non aux éléments du dispositif automatique de réhydratation extemporanée.

20

3) Dispersion

Dans le cas d'un implant semi-solide, par exemple du semi-solide Autogel BIM 23014 C, le principe actif est pesé à l'intérieur d'une seringue de dosage étanche aux gaz.

25

Le produit obtenu par la mise en oeuvre du procédé et du dispositif selon l'invention comprend une forme sèche pour administration parentérale et conditionnée sous vide à l'intérieur d'un dispositif d'injection

contenant également un volume liquide, prêt à être mélangé par aspiration avec la forme sèche pour reconstituer la préparation injectable.

La forme sèche peut être une forme lyophilisée ou une poudre obtenue après élimination d'un solvant.

5 D'autres particularités et avantages de l'invention apparaîtront au cours de la description qui va suivre, faite en référence aux dessins annexés qui en illustre un certain nombre de formes de réalisation à titre d'exemples non limitatifs.

10 La figure 1 est une vue en élévation d'une seringue contenant un principe actif et étanche au gaz.

La figure 2 illustre la mise en compression du principe actif dans la seringue de la figure 1.

La figure 3 illustre la mise sous vide d'air du principe actif de la seringue de la figure 2,

15 La figure 4 est une vue en élévation longitudinale de la seringue de la figure 3 connectée à un réservoir de liquide par l'intermédiaire d'une vanne, celle-ci étant en position de fermeture,

la figure 5 illustre l'aspiration du liquide dans la seringue contenant le solide après ouverture de la vanne,

20 La figure 6 représente une phase complémentaire de mélange entre le liquide et le solide par aspiration de ce mélange dans le réservoir initialement rempli de liquide,

25 La figure 7 illustre une étape de chargement d'une petite seringue à partir de la seringue précédemment remplie et séparée de la seconde seringue.

la figure 8 est une vue de la petite seringue de la figure 7 prête à être connectée à un réservoir de liquide,

La figure 9 est une vue de la seringue de la figure 8 connectée à

un réservoir de liquide avec interposition d'une vanne.

La figure 10 est une vue de l'ensemble seringue-réservoir de liquide de la figure 9 emballé sous vide d'air.

5 Les figures 11 à 14 illustrent les étapes successives de la mise en oeuvre d'un premier mode de réalisation du procédé et du dispositif selon l'invention.

Les figures 15 à 17 sont des vues en élévation analogues aux figures 11 à 14 illustrant la mise en oeuvre d'un second mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

10 Les figures 18 à 21 illustrent la mise en oeuvre d'un troisième mode de réalisation du procédé et du dispositif selon l'invention.

La figure 22 est une vue en élévation longitudinale d'un quatrième mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

15 Les figures 23 à 25 montrent les étapes successives de la constitution et du conditionnement en emballage sous vide d'un cinquième mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

Les figures 26 à 29 sont des vues en élévation longitudinale et coupe partielle illustrant la mise en oeuvre d'un sixième mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

20 Les figures 30 à 32 sont des vues en élévation longitudinale illustrant la mise en oeuvre d'un septième mode de réalisation de l'invention.

Les figures 33 à 36 sont des vues illustrant la mise en oeuvre d'un huitième mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

25 Les figures 37, 38 et 39 illustrent les étapes successives de la mise en oeuvre d'un neuvième mode de réalisation du dispositif de seringue selon l'invention.

Les figures 40, 41 et 42 sont des vues en élévation partielle illustrant trois variantes d'exécution possibles de la réalisation des figures 37

à 39.

La figure 43 est une vue en coupe élévation partielle d'un dixième mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

5 La figure 44 est une vue analogue à la figure 40 d'un onzième mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

La figure 45 est une vue en coupe longitudinale et élévation partielle d'un douzième mode de réalisation du dispositif de seringue selon l'invention.

10 La figure 46 est une vue en coupe longitudinale et élévation partielle d'un treizième mode de réalisation du dispositif de conditionnement visé par l'invention.

15 On décrira tout d'abord en référence aux figures 1 à 10, un mode de réalisation du procédé pour constituer une préparation injectable selon l'invention, et du dispositif de réhydratation sous vide pour la mise en oeuvre de ce procédé.

20 On charge dans une seringue 1, munie d'un robinet ou vanne 2 à la place de son aiguille d'injection, un principe actif 3 pesé et ramené à un volume proche ou égal à celui occupé par la forme semi-solide par pression du piston 4 (figure 2) de la seringue 1 avant ou après mise sous vide d'air. Aux figures 2 et 3, on peut admettre par exemple que le principe actif 3 est comprimé par le piston 3 porté par sa tige 5, avant mise sous vide d'air, opération effectuée au stade de la figure 3. On équipe la tige 5 d'une pièce 26 de retenue du piston 4 prenant appui sur l'extrémité de la seringue 1, et ce en raison du vide dans le volume du principe actif 3.

25 Le principe actif 3 peut être prétraité pour s'adapter au volume final et/ou pour favoriser l'hydratation suivante. On peut ainsi calculer sa granulométrie par broyage, par spray-drying ou par lyophilisation à une concentration déterminée.

La seringue 1 de dosage contenant le principe actif sous vide 3 est alors connectée (figure 4) par la vanne étanche 2 avec une même seringue 6 contenant un volume 7 de liquide de réhydratation du solide 3, par exemple de l'eau. Ce volume liquide 7 est contenu dans la seringue 6 par le piston 8 et la tige 9 de cette seringue.

Puis la vanne 2 est ouverte (figure 5), de sorte que le liquide 7 passe dans le solide 3 par aspiration sous l'action du vide, plus éventuellement par une action mécanique sur le piston 8. La pièce de retenue 26 peut alors être enlevée.

La préparation se mélange donc d'abord dans la seringue 1, puis est ensuite à nouveau mélangée immédiatement, ou après un temps d'hydratation, par va et vient d'une seringue à l'autre (figure 6). Ce va et vient est obtenu par action mécanique sur le piston 8 et sur le piston 4, par exemple avec un pousse-seringue ou une presse hydraulique.

Une fois homogène, le mélange est immédiatement, ou après un temps de repos, réparti à l'intérieur de petites seringues telles que 11 du dispositif d'injection par dosage volumétrique à partir d'une des deux seringues 1 et 6 de mélange qui sont de grandes dimensions. Si la quantité et la précision du dosage dans chaque seringue 11 ne permet pas une répartition directe à partir de la seringue de préparation du mélange, notamment lorsque la seringue de mélange 6 correspond à un volume important, on utilise alors une seringue intermédiaire de plus faible diamètre pour la répartition.

La seringue 11 peut être par exemple une telle seringue intermédiaire. Le contenu de la grande seringue 6 est ainsi réparti dans plusieurs seringues intermédiaires 11 de plus faible capacité, chacune d'elle étant ensuite dans une étape finale vidée dans plusieurs petites seringues de faible contenance.

Par exemple, à partir d'un lot préparé dans des seringues 6 de 200ml, on peut utiliser 10 seringues de 10ml pour charger des unidoses de 0,2ml dans les seringues finales.

5 Les seringues finales 11 ou 12 remplies du semi-solide 13 et équipées de leur piston 14 et de leur tige 15 (figure 8) sont ensuite lyophilisées et conditionnées sous vide d'air, puis associées (figure 9) à un dispositif automatique 16 de réhydratation extemporanée. Ce dispositif 16 peut être lui-même une seringue contenant le liquide 17 et raccordé à la seringue 11 ou 12 par une vanne étanche 2.

10 En définitive, le dispositif ainsi obtenu (figure 9) est conditionné dans un emballage sous vide 18, prêt à l'utilisation pour une injection de la préparation injectable qui sera obtenue par mélange du liquide 17 et du solide 13, par aspiration grâce à l'action du vide dans lequel se trouve le solide 13.

15 Dans le mode de réalisation des figures 11 à 14, la forme sèche 18 est conditionnée dans une seringue 19 fixée à un dispositif automatique 21 de réhydratation, contenant un volume 22 de liquide, constitué par un réservoir contenant un piston 23. Le lyophilisé ou solide 18 est préchargé sous vide à l'intérieur de la seringue 19 avant connexion de celle-ci avec le réservoir de liquide 21. Les moyens de connexion entre le réservoir 21 et la
20 seringue 19 sont, dans l'exemple représenté, constitués par un raccord 28 comportant un septum 24, dans lequel est enfoncée l'extrémité d'une aiguille d'injection 25 de la seringue 19. Cette dernière est en outre munie d'une pièce 26 maintenant la tige 27 et son piston 28 dans la position adéquate, compte tenu du vide sous lequel est placé le solide 18. L'ensemble du dispositif est
25 conditionné sous vide dans un emballage souple 31.

Pour obtenir la préparation injectable à partir du dispositif de la figure 11, on enlève d'abord l'emballage 31, puis on pousse la seringue 19, par sa tige 27, de façon à enfoncer l'aiguille 25 dans le septum 24 (figures 12,

13). Lorsque l'extrémité de l'aiguille 25 pénètre dans le volume de liquide 22, celui-ci est aspiré par le vide régnant dans le solide 18, avec lequel il se mélange sans modification du volume occupé par le solide 18, tandis que le piston 23 coulisse en direction de la seringue 19. Après quoi l'utilisateur enlève la pièce 26, le réservoir 21 et le capuchon-septum 29 (figure 14), et la seringue 19 est prête à l'utilisation pour l'injection de la préparation qu'elle contient.

Dans l'exemple illustré aux figures 15 à 17, le lyophilisé ou solide 18 préchargé sous vide dans la seringue 19 est connecté avec le réservoir de liquide 21 (ici une carpule comme dans l'exemple des figures 11 à 14) par l'intermédiaire d'une vanne 31 par exemple du type quart de tour. La seringue 19 est conditionnée sous vide dans un emballage souple 32 et fixée à un connecteur 33 de liaison avec le réservoir 21 de liquide, le connecteur 33 étant équipé de la vanne 31.

La préparation extemporanée de réhydratation consiste alors à ouvrir la vanne 31 pour que le liquide 22 passe automatiquement, par aspiration, de la carpule 21 à la seringue 19 (figure 16) tandis que le piston 23 de la carpule 21 parcourt sa course vers la seringue 19. On déconnecte ensuite la carpule 21 et le robinet 31 (figure 17) de la seringue 19 pour fixer sur celle-ci l'aiguille d'injection 25, le mélange obtenu dans la seringue 19 étant alors prêt pour être injecté.

Dans la forme de réalisation des figures 18 à 21, la seringue 34 est conditionnée sous vide dans un emballage souple 35 et fixée à un connecteur 36 de liaison avec le réservoir 37 de liquide constitué par une carpule. Le connecteur 36 sert à percer l'emballage plastique 35 (figure 19) et à fixer la seringue 34 sur le réservoir 37 de liquide (eau).

Le connecteur 36 est percé d'un canal axial 39, de sorte que le percement de l'emballage plastique 35 par le connecteur 36 met en

communication le volume de liquide 38 avec la forme sèche solide 41, ce qui aspire dans celle-ci, via le connecteur 36, le liquide 38 (figure 20), le piston 23 accompagnant le déplacement du liquide 38. Le réservoir 37 se vide donc automatiquement pour réhydrater le solide 41. Il est ensuite déconnecté de la seringue 34 (figure 21) et l'aiguille d'injection 25 est mise en place sur la seringue 34.

Dans le mode de réalisation de la figure 22, le dispositif comprend une seringue 42 reliée par un capuchon 43 à une carpule-septum 44 contenant le liquide 45. La seringue 42 comprenant le solide (forme sèche 46) est munie d'une aiguille d'injection 47 introduite et maintenue en place à l'intérieur du capuchon 43 dans une garniture 48 en un matériau souple tel qu'un élastomère, qui maintient l'aiguille 47 en place à l'intérieur du capuchon 43, en regard du septum 49. L'aiguille 47 est ainsi prête à être enfoncée dans le septum 49 pour provoquer le passage du liquide 45 dans la seringue 42 et ainsi la réhydratation du solide de principe actif 46.

Dans le mode de réalisation du dispositif illustré aux figures 23 à 25, la seringue 51 est pourvue d'une aiguille d'injection 52 engagée dans un capuchon 53 à l'intérieur duquel elle peut coulisser pour mettre en communication le volume intérieur de la seringue 51 contenant le solide 54, avec le réservoir ou carpule 55 contenant le liquide 56. Ces deux éléments sont préparés indépendamment et associés ensuite dans le dispositif de réhydratation extemporanée (figures 24 et 25) par solidarisation du capuchon 53 avec l'extrémité 55a de la carpule 55 au moyen d'un raccord adapté 57 (figure 25).

L'ensemble est conditionné sous vide dans un emballage souple 58, prêt à l'emploi après extraction de cet emballage 58, enfoncement de l'aiguille 52 dans l'extrémité 55a et aspiration du liquide 56 dans le solide 54.

L'aiguille 52 est enfoncée dans le septum 53a qu'elle perce complètement au moment de la réhydratation sous vide du solide 54 par le

liquide 56.

Dans le dispositif illustré aux figures 26 à 29, le procédé visé par l'invention prévoit d'ajouter à la forme sèche 58 une couche d'excipient 59 qu'on utilise à la suite de la préparation injectable comme piston liquide pour
5 pousser les autres couches et réduire les pertes de principe actif lors de l'injection.

Le dispositif comprend, outre la seringue 61 contenant le principe actif solide 58, un réservoir 62 contenant un piston 60 et le liquide 63 de réhydratation, et un capuchon-septum 64 obturant le réservoir 62 du côté de
10 la seringue 61 et dans lequel est engagée l'aiguille d'injection 25. La seringue 61 est munie de la pièce 26 de retenue de son piston 65 et de sa tige 27, la pièce 26 étant en appui contre l'extrémité du corps de la seringue.

Selon le procédé, après congélation du liquide contenant le principe actif et avant la lyophilisation ou séchage, on ajoute une quantité
15 déterminée de solution d'excipient tel que du mannitol, en surface du liquide congelé. Ce volume est à son tour congelé et l'ensemble (58, 59) est ensuite lyophilisé. On obtient ainsi, entre le piston 65 et le solide 58 de principe actif sous vide, un volume 59 de lyophilisat ne contenant que l'excipient (mannitol). Ce volume 59 va servir, après réhydratation automatique et statique par
20 percement du septum 64 par l'aiguille 25 (figure 27), et séparation du réservoir 62 à pousser la forme liquide 66 de principe actif. En fin d'injection, le volume 59 occupe les volumes morts 59a (figure 29) au fond de la seringue 61 et de l'aiguille 25.

Grâce au piston liquide 59, on parvient ainsi à éviter pratiquement
25 toute perte de principe actif, ce qui constitue un avantage important en raison du coût de celui-ci.

La forme de réalisation du dispositif illustré aux figures 30, 31, comprend un réservoir de liquide constitué par une poche souple 67

contenant le volume liquide 68 de réhydratation. La poche 67 est reliée à une seringue 69 par un bouchon 71 muni d'un septum 72 prêt à être percé par l'aiguille 25. La seringue 69 contenant la formulation solide 74 est conditionnée sous vide dans une enveloppe souple 73. L'aiguille 25 permet, par
5 pression sur le piston 28, de connecter la formulation sous vide 74 et son volume liquide 68 de réhydratation (figure 31).

Une fois le mélange effectué, l'enveloppe de conditionnement 73 est enlevée, la poche 67 est séparée et le bouchon-septum 71 enlevé, la seringue 69 étant alors prête à l'emploi (figure 32).

10 Dans la réalisation illustrée aux figures 33 à 36, le dispositif comprend une seringue 75 conditionnée dans un emballage sous vide 76, et un réservoir 77 de liquide 78 muni d'un bouchon 70. L'aiguille d'injection 25 formant connecteur par son support 79 est préalablement introduite dans la carpule-réservoir 77 à travers le bouchon 70. Le réservoir 77 peut être relié
15 à la seringue 75 par percement de l'emballage 76 par le raccord 79 (figure 34).

Une fois cette opération effectuée, le volume de liquide 78 et la formulation solide 81 sont mis en communication, de sorte que le liquide est aspiré dans la seringue 75 (figure 35). Après quoi il suffit d'enlever la carpule
20 77, son bouchon 70, ainsi que l'emballage plastique 76 pour rendre la seringue 75 prête à l'emploi (figure 36). Dans ce mode de réalisation l'aiguille 25 et son support 79 forment le connecteur proprement dit, l'aiguille 25 étant préalablement introduite dans le bouchon 70 de la carpule 77.

Dans le mode de réalisation représenté aux figures 37 à 39, le
25 dispositif de conditionnement et de réhydratation sous vide de la préparation injectable comprend une seringue 81 avec une aiguille 116 enveloppée d'un bouchon 110. Cette seringue comporte deux compartiments 82, 83 contenant respectivement le liquide 82a et la formulation solide 83a. Ces compartiments

sont délimités par un premier piston 84 solidaire d'une tige d'actionnement 85 et par trois autres pistons indépendants 86, 87, 88 juxtaposés entre le piston 84 et l'orifice d'injection 89. Ces trois pistons 86-88 sont indépendants, c'est-à-dire non solidarisés ensemble.

5 La seringue 81 est chargée avec un liquide contenant le principe actif 83. La préparation est ensuite lyophilisée et le lyophilisat 83a est conditionné sous vide dans le fond de la seringue avec les trois pistons plats et indépendants 86, 87, 88. Le volume liquide 82a de réhydratation est ensuite ajouté dans la seringue 81 puis le piston 84 avec sa tige 85, positionnée derrière le liquide 82a comme pour une seringue bicompartimen-
10 tale. Le piston 84 est en une gomme standard et non rigide.

 Lorsqu'on tire sur le piston 84 par sa tige 85, on aspire les trois pistons plats 86-88 (figure 38) qui basculent et font communiquer les formes solide 83a et liquide 82a. Durant cette aspiration et le coulisement du piston
15 84, les formes solide et liquide se mélangent et sont brassées par le mouvement des pistons 86-88. Le liquide (par exemple de l'eau), passe automatiquement dans le solide et reconstitue la préparation en liquide du principe actif, qui peut ensuite être immédiatement injectée (figure 39).

 Ce système évite la seringue by-pass spécifique et peut être
20 réalisé à partir d'une seringue standard.

 Un positionnement des trois pistons indépendants 86-88 à plat dans la seringue pourrait empêcher un bon brassage du mélange liquide/lyophilisat mais l'arrangement des trois pistons évite ce risque. L'angle maximum de rotation des pistons est en relation avec la distance entre les pistons au repos. Ceux-ci, sont assez près les uns des autres pour éviter une rotation à
25 90° et dès que les deux chambres 82, 83 communiquent, les pistons 86-88 ne subissent plus de force susceptible de les déplacer jusqu'à ce qu'ils rentrent en contact avec le piston d'injection 84.

Toutefois, pour plus de sécurité, on peut en variante prévoir entre les pistons 86-88 des liens souples qui les réunissent deux à deux. Ces liens peuvent être centrés, tels que les liens 120 et 121 (Fig.40), ou bien asymétriques : liens 122, 123 (Fig.41) ou bien encore situés du même côté de l'axe de la seringue 81 : liens 124, 125 (Fig.42).

De tels agencements permettent de solidariser les pistons par un lien flexible, tout en laissant chaque piston libre de pivoter.

Le dispositif représenté à la figure 43 comporte une seringue 91 pré-remplie de solide sous vide 92, une carpule 93 contenant le liquide 94 et munie d'un septum 95, et un connecteur 96 de liaison entre la seringue 91 et le réservoir 93. L'aiguille d'injection 25 est introduite dans le connecteur 96, prête à perforer le septum 95.

Dès l'enfoncement du biseau terminal de l'aiguille 25 dans le septum 95, la forme solide 92 et la forme liquide 94 sont mises en communication et le liquide 94 est aspiré dans la formulation sèche 92 de la seringue 91.

Dans la variante de réalisation de la figure 43, représentée à la figure 44, le piston 97 du réservoir de liquide 93 est équipé d'une tige 98 après que le liquide 94 ait été introduit dans ce réservoir 93, ce qui présente l'avantage d'éviter tout risque de fausse manoeuvre.

Dans le mode de réalisation de la figure 45, le dispositif comprend une seringue 99 du type à deux compartiments 101, 102 séparés par un by-pass central 103 obtenu par un décrochement latéral local de la paroi de la seringue entraînant une augmentation de la section à cet endroit. L'un des deux compartiments, à savoir le compartiment 101 devant contenir le liquide 101a de réhydratation, contient deux pistons indépendants 104, 105 entre lesquels peut être disposé le liquide.

Le procédé de mise en oeuvre de la préparation injectable au

moyen de ce dispositif est le suivant.

Dans le compartiment 102 compris entre le by-pass 103 et l'aiguille d'injection 25 on charge et on congèle un liquide contenant le principe actif 102a, on ajoute au niveau du by-pass 103 une solution d'excipient 106 qui est ensuite congelée à son tour. L'excipient peut être une solution de mannitol diluée froide. On lyophilise l'ensemble sous vide, on dispose le premier piston 104 sur l'excipient sous vide 106, on remplit le second compartiment 101 de liquide 101a, on place le second piston 105 sur le liquide 101a, on installe la tige (non représentée) du second piston 105).

On exerce ensuite par ce second piston 105 une pression qui écrase l'excipient lyophilisé sous vide 106, de sorte que le premier piston 104 coulisse et atteint le niveau du by-pass 103 ; le liquide 101a passe alors automatiquement via le by-pass 103 dans le premier compartiment 102 et réhydrate le solide sous vide 102a, et on obtient finalement la préparation prête à l'injection.

L'avantage du système par rapport à l'utilisation habituelle des by-pass est d'éviter les volumes non chargés de remise en solution ou suspension, et de permettre de remplir les volumes perdus au niveau du by-pass, des pistons du fond de la seringue et de l'aiguille avec une préparation liquide sans principe actif, à condition que le principe actif réhydraté ne se mélange pas avec l'excipient réhydraté, avant injection. C'est par exemple le cas des microsphères de PLGA (polylactic-glycic-acides).

On peut ainsi charger par exemple une quantité de 2ml et plus dans une seringue by-pass 99 initialement prévue pour 1ml seulement.

Le dispositif illustré à la figure 46 comporte une seringue 107 équipée d'une aiguille d'injection 25 et contenant une carpule-septum 108. Cette dernière est munie d'une courte aiguille 109 obturée par enfoncement dans un piston 111 d'injection de la seringue 107. La carpule-septum 108 peut

contenir le liquide 112 de réhydratation et la seringue 107 peut contenir la forme sèche 113.

La carpule-septum 108 est équipée d'un piston 114 et d'une tige 115 de longueur suffisante pour pouvoir utiliser la carpule-septum 108 comme tige du piston d'injection 111. La carpule-septum 108, qui est l'équivalent d'une petite seringue avec sa courte aiguille 109, est pré-remplie de liquide 112 et positionnée dans le cylindre de la seringue 107. La courte aiguille 109 est obturée par enfoncement dans le piston d'injection 111. L'activation du dispositif est obtenue par enfoncement de l'aiguille 109 de la carpule-septum 108 dans le piston d'injection 111. Cet enfoncement permet de faire passer le liquide 112 dans le réservoir de la seringue 107 compris entre le piston d'injection 111 et l'aiguille 25 et qui contient le solide sous vide 113, ce qui aboutit à la reconstitution de la préparation injectable.

Dans ce type de réalisation, le piston d'injection 111 joue le rôle de septum ou de barrière entre le volume de liquide 112 et le solide sous vide 113. Ainsi, l'ensemble du dispositif est dans la même seringue 107, et l'aiguille 25 n'est pas utilisée pour percer le septum et pour servir d'élément de connexion.

Pour obtenir la forme sèche, dans le cas d'un semi-solide la dispersion liquide est chargée dans la seringue 107, lyophilisée ou séchée et conditionnée sous vide avec le piston d'injection 111.

Le produit obtenu par la mise en oeuvre du dispositif et du procédé qui viennent d'être décrits dans les différentes formes de réalisation illustrées aux dessins comprend, d'une manière générale, une forme sèche pour administration parentérale et conditionnée sous vide à l'intérieur d'un dispositif d'injection contenant également un volume liquide, prêt à être mélangé par aspiration avec la forme sèche pour reconstituer la préparation injectable.

La forme sèche peut être une forme lyophilisée ou une poudre obtenue après élimination d'un solvant.

La forme sèche peut contenir le seul principe actif, ou le principe actif et un excipient injectable, par exemple du mannitol.

5 Le volume contenant la forme sèche sous vide est égal au volume occupé par la préparation injectable obtenue après mélange de la forme sèche avec le liquide nécessaire.

Le liquide peut être de l'eau, ou un milieu aqueux ou un solvant organique avec ou sans eau, ou un liquide anhydre ou de l'huile injectable.

10 La préparation injectable obtenue peut être une solution liquide, ou une suspension solide dans un liquide, ou un gel ou encore une dispersion semi-solide.

Le vide nécessaire au procédé de préparation selon l'invention est un vide suffisant pour entraîner un appel du liquide de reconditionnement avant injection (hydratation ou autre) dans l'ensemble du volume à injecter sans laisser de bulle d'air, de zone vide ou de zone de produit encore sec.

15 Selon les procédés traditionnels de conditionnement des injectables secs ou lyophilisés, on peut utiliser un "vide partiel" d'air ou de gaz inerte (nitrogène, azote) avant de fermer le réservoir contenant la forme sèche pour éviter une surpression après bouchage.

20 Ce vide partiel peut être compensé par le bouchage avec un retour à la pression atmosphérique ou bien, une légère dépression peut-être maintenue dans le flacon ou dans la seringue pour éviter une surpression lors de l'addition du milieu liquide.

25 Il est bien entendu possible de boucher un flacon sous "vide total" après lyophilisation, mais cela ne présente aucun intérêt pour reconditionner le solide en dehors du cas précis de l'invention où le solide occupe tout le volume sous vide, et où le liquide vient exactement occuper ce volume vide

directement dans le dispositif d'injection (seringue).

Le vide partiel peut représenter entre 0,9 et 0,6 atmosphère. Le vide total pourra être défini comme le vide correspondant à moins de 1/2 atmosphère et avantageusement aux basses pressions de 1/10 atmosphère et moins.

Ce vide total peut être également défini comme le vide obtenu par une pompe à vide utilisée par exemple pour un lyophilisateur. Une pompe rotative à vanne à doubles paliers peut atteindre $1 \cdot 10^{-3}$ mbar ou 1 μ bar.

Le vide utilisé pour l'invention pourra donc être inférieur à 100 mbar ou avantageusement inférieur à 10 mbar ou encore inférieur à 0,1 mbar.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour constituer une préparation injectable, caractérisé en ce qu'on prépare une forme sèche (3,...) d'un principe actif sous vide, ainsi qu'un liquide (7,...), et on introduit ce liquide dans la forme sèche par aspiration grâce à l'action du vide pour former ladite préparation injectable.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on ajoute à la forme sèche une couche d'excipient (59,...) qu'on utilise à la suite de la préparation injectable comme un piston liquide pour pousser les autres couches (58,...) et réduire les pertes de principe actif lors de l'injection.

3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel la forme sèche (58) est conditionnée dans une seringue (61) fixée à un dispositif automatique (62, 64) de réhydratation, caractérisé en ce que pour préparer la forme sèche, on congèle un liquide contenant le principe actif, on ajoute en surface du liquide congelé une quantité déterminée de solution d'excipient (59), on congèle cette solution d'excipient, on lyophilise l'ensemble, de sorte qu'on obtient ainsi, entre le piston (65) de la seringue et le solide (58) de principe actif sous vide, un volume (59) de lyophilisat ne contenant que l'excipient qui, après réhydratation automatique et déplacement du piston pour vider la seringue, occupe en fin d'injection un volume mort au fond de la seringue et de l'aiguille d'injection (25) (Fig.26-29).

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel on prépare la forme sèche dans une seringue (99) du type à by-pass constitué par un accroissement (103) de section dans une zone médiane de la seringue, caractérisé en ce qu'on charge et on congèle dans un compartiment (102) compris entre le by-pass et une aiguille d'injection, un liquide (101a) contenant le principe actif, on ajoute au niveau du by-pass une solution d'excipient (106) qui est ensuite congelée à son tour, on lyophilise l'ensemble sous vide, on dispose un premier piston (104) sur l'excipient sous vide, on

remplit le second compartiment (101) de liquide (101a), on place un second piston (105) sur le liquide, on installe la tige du second piston (105), on exerce par ce second piston une pression qui écrase l'excipient lyophilisé, de sorte que, lorsque le premier piston atteint le by-pass, le liquide passe automatique-
5 ment via le by-pass dans le premier compartiment et réhydrate le solide sous vide, et qu'on obtient finalement une préparation prête à l'injection (Fig.42).

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la forme sèche (3) étant constituée de principe actif avec ou sans excipient injectable, on prépare la forme sèche en éliminant un solvant aqueux ou
10 organique après avoir réparti la forme sèche obtenue en différents volumes précis dans des dispositifs (11), qu'on referme ensuite sous vide (Fig.1-7).

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le solvant est préalablement mélangé aux constituants de la forme sèche (3) de façon que ces constituants occupent le même volume que dans la forme
15 finale, la forme sèche sous vide occupant ainsi le même volume que la forme finale obtenue après hydratation automatique par un volume correspondant de liquide, exactement prédéterminé.

7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on mélange le liquide et la forme sèche par va-et-vient entre deux seringues (11,
20 16) à travers un connecteur (Fig.8-9).

8. Dispositif pour la mise en oeuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens de conditionnement sous vide d'une forme sèche (18,...), des moyens de conditionnement d'un liquide (22,...) de réhydratation extemporanée et de
25 connexion (29,...) entre lesdits moyens afin d'ajouter par aspiration le liquide à la forme sèche.

9. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que les moyens de conditionnement sous vide d'une forme sèche sont une seringue

(11, 12,...) étanche aux gaz, et lesdits moyens de conditionnement de liquide sont un réservoir (16,...) contenant un piston (10,...).

5 10. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que les moyens de connexion comprennent soit un septum (29) et une aiguille d'injection (25), soit un robinet (2) (Fig.10-11).

11. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que la seringue est conditionnée sous vide dans un emballage souple (8, 31,...) et fixée à un connecteur de liaison avec le réservoir de liquide (16,...).

10 12. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que la seringue (19) est pourvue d'une aiguille d'injection (25) engagée dans un capuchon (29) à l'intérieur duquel elle peut coulisser pour mettre en communication la seringue avec le réservoir de liquide (21), et en ce que l'ensemble est conditionné dans un emballage sous vide (3) (Fig.11).

15 13. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce que le réservoir de liquide est une poche souple (67) reliée par un bouchon-septum (71) à la seringue (69), cette dernière étant conditionnée sous vide (Fig.30-32).

20 14. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que la seringue (75) est conditionnée dans un emballage sous vide (76) et pourvue d'une aiguille d'injection (25) formant connecteur, introduite dans le réservoir de liquide à travers un bouchon (70) et reliée à la seringue à travers l'emballage (76) (Fig.33-36).

25 15. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que la seringue (81) comporte deux compartiments (82, 83) délimités par un premier piston (84) solidaire d'une tige d'actionnement (85) et par des pistons indépendants, par exemple trois (86, 87, 88) (Fig.37-39), éventuellement liés entre eux.

16. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que la

seringue (99) est du type à deux compartiments (101, 102) séparés par un by-pass (103) central, et en ce que l'un des deux compartiments, destiné à contenir le liquide (101a) de réhydratation, contient deux pistons indépendants (104, 105) entre lesquels peut être disposé le liquide (Fig.42).

5 17. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que la seringue (107) contient une capsule-septum (108) pourvue d'une aiguille (109) obturée par enfoncement dans un piston (111) d'injection de la seringue, la capsule-septum pouvant contenir le liquide de réhydratation (112) et la seringue pouvant contenir la forme sèche (113) (Fig.43).

10 18. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que la carpule-septum est équipée d'un piston (114) et d'une tige (115) de longueur suffisante pour pouvoir utiliser la carpule-septum comme tige du piston d'injection (111), après enfoncement de l'aiguille (109) de la carpule-septum dans le piston d'injection afin de faire passer le liquide contenu dans la
15 carpule-septum dans le réservoir de la seringue compris entre le piston d'injection et l'aiguille d'injection et contenant un solide sous vide, ce qui permet de reconstituer la préparation injectable. (Fig.43).

19. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que la seringue (42) est reliée par un capuchon (43) à une carpule-septum (44)
20 contenant le liquide (45), la seringue étant munie d'une aiguille d'injection (47) introduite et maintenue en place à l'intérieur du capuchon, en regard du septum (49) de la carpule-septum, prête à être enfoncée dans le septum pour provoquer la réhydratation du solide (46) de principe actif contenu dans la seringue (Fig.22).

25 20. Produit obtenu par la mise en oeuvre du procédé selon l'une des revendications 1 à 7 au moyen du dispositif selon l'une quelconque des revendications 8 à 19, comprenant une forme sèche (3,...) pour administration parentérale et conditionnée sous vide à l'intérieur d'un dispositif d'injection

(11, 16,...) contenant également un volume liquide (17,...), prêt à être mélangé par aspiration avec la forme sèche pour reconstituer la préparation injectable.

5 21. Produit selon la revendication 20, caractérisé en ce que la forme sèche (13,...) est une forme lyophilisée ou une poudre obtenue après élimination d'un solvant.

22. Produit selon la revendication 20, caractérisé en ce que la forme sèche (13,...) contient le seul principe actif, ou le principe actif et un excipient injectable (59), par exemple du mannitol.

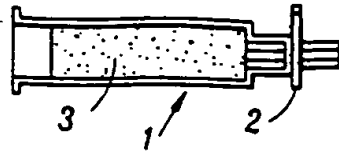
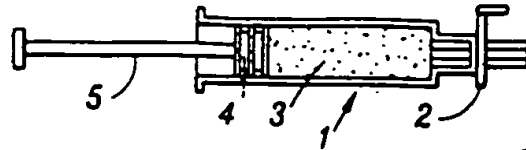
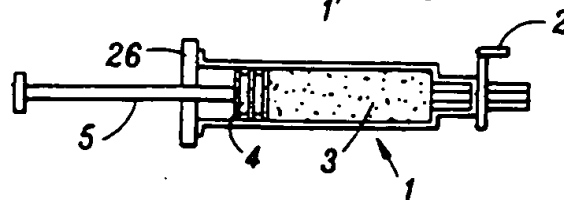
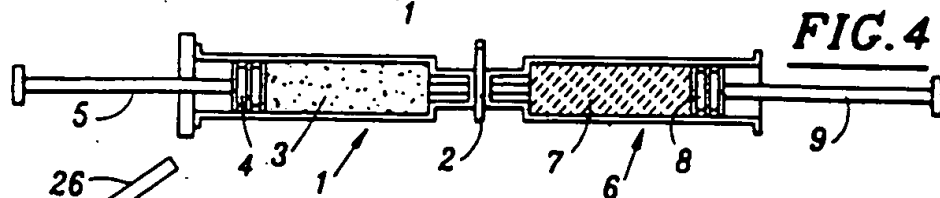
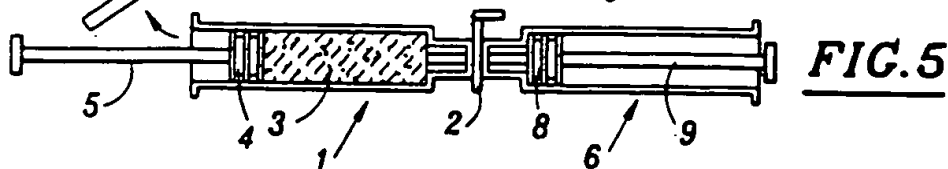
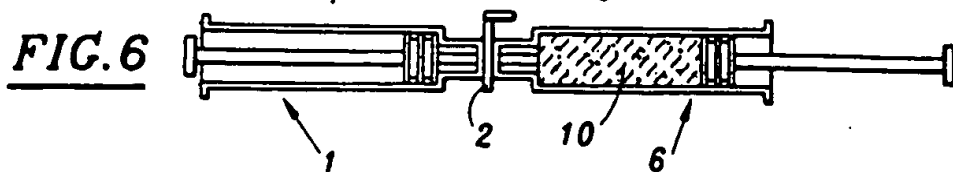
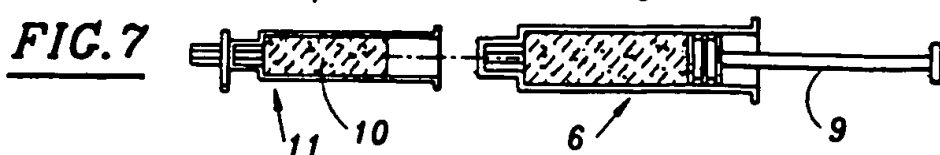
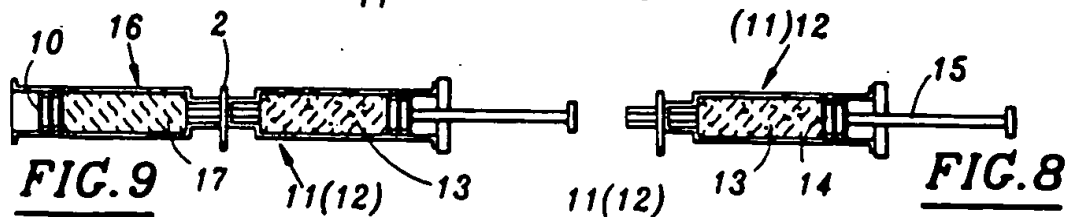
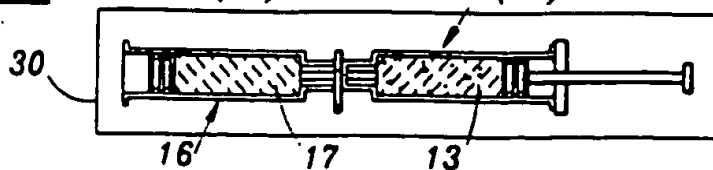
10 23. Produit selon l'une des revendications 20 à 22, caractérisé en ce que le volume contenant la forme sèche sous vide (13,...) est égal au volume occupé par la préparation injectable obtenue après mélange de la forme sèche avec la quantité de liquide nécessaire.

15 24. Produit selon l'une des revendications 20 à 23, caractérisé en ce que le liquide (17,...) est de l'eau, ou un milieu aqueux, ou un solvant organique avec ou sans eau, ou un liquide anhydre, ou de l'huile injectable.

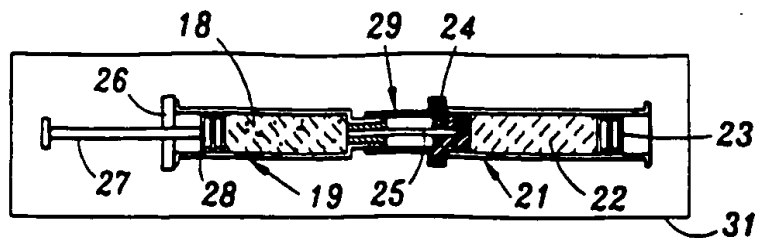
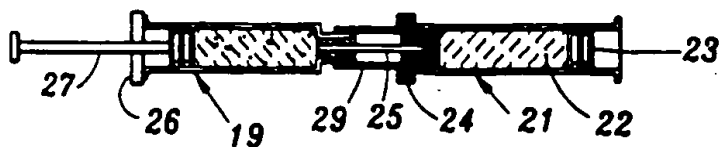
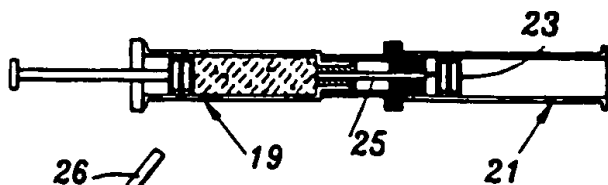
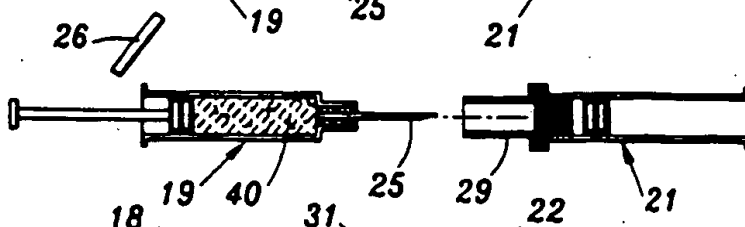
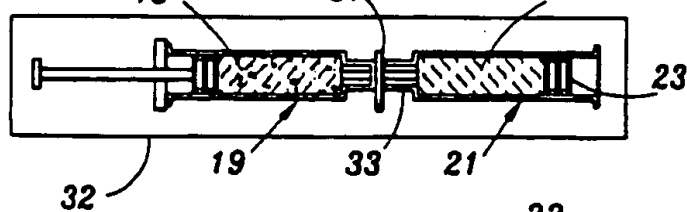
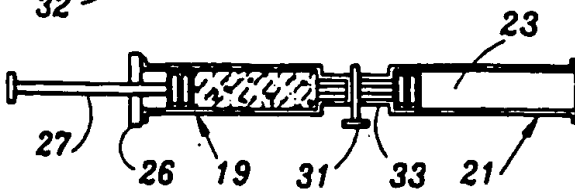
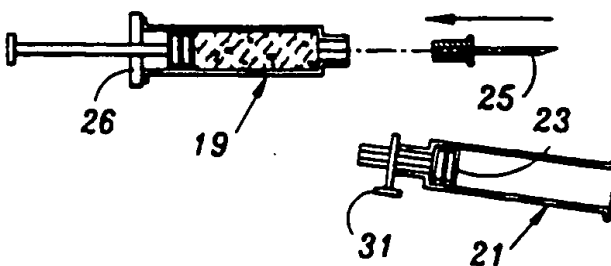
25. Produit selon l'une des revendications 20 à 23, caractérisé en ce que la préparation injectable (20) est une solution liquide, ou une suspension solide dans un liquide, ou un gel ou encore une dispersion semi-solide.

20

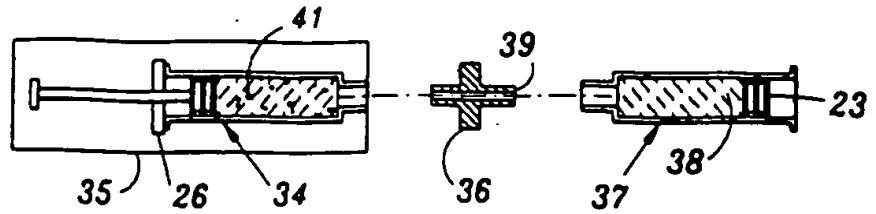
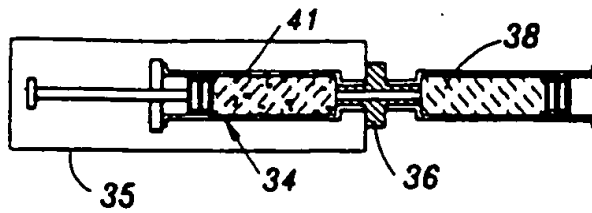
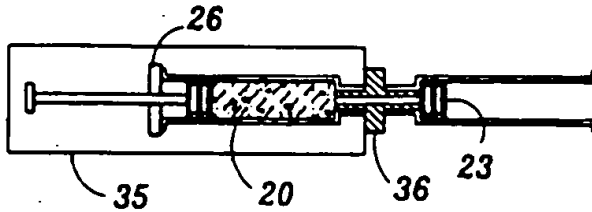
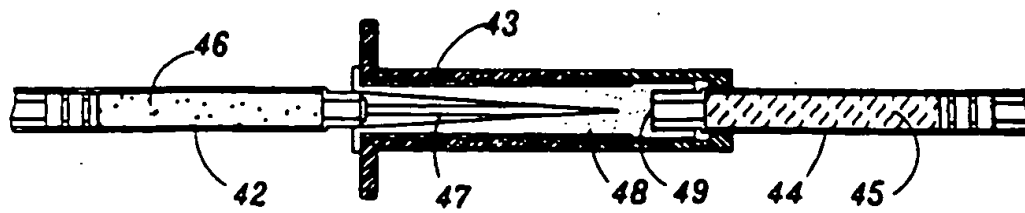
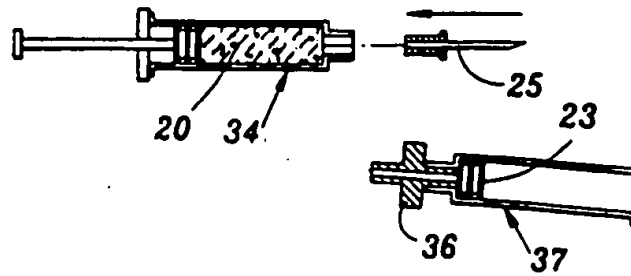
1/9

FIG. 1FIG. 2FIG. 3FIG. 4FIG. 5FIG. 6FIG. 7FIG. 9FIG. 8FIG. 10

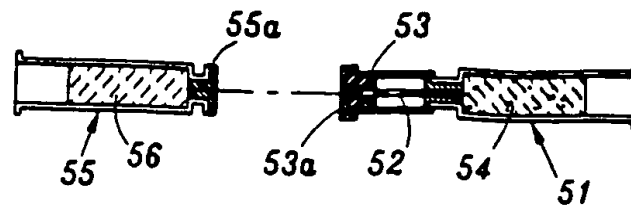
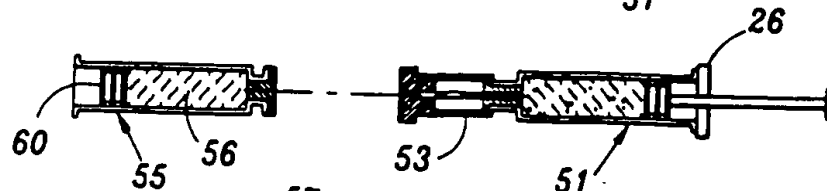
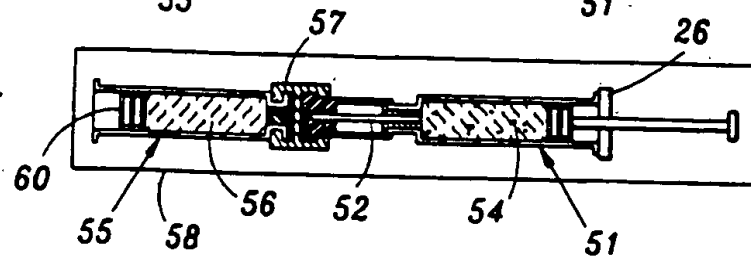
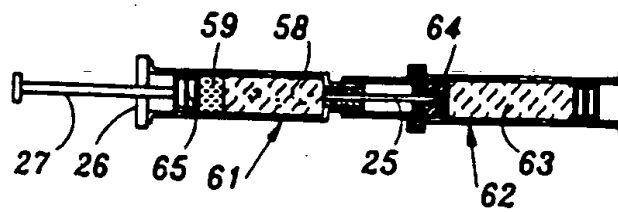
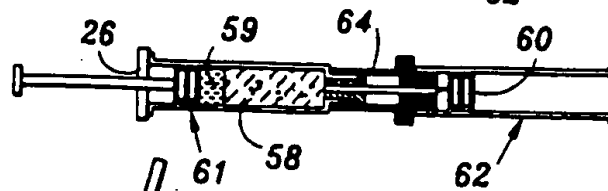
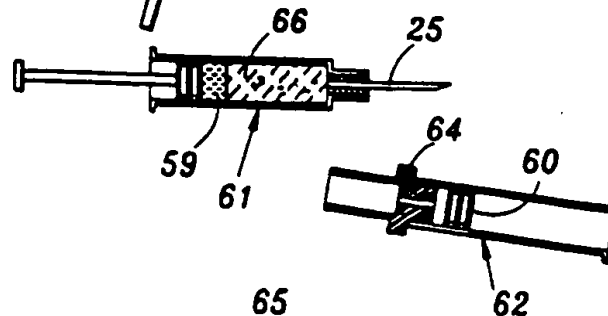
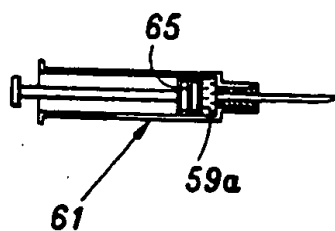
2/9

FIG. 11FIG. 12FIG. 13FIG. 14FIG. 15FIG. 16FIG. 17

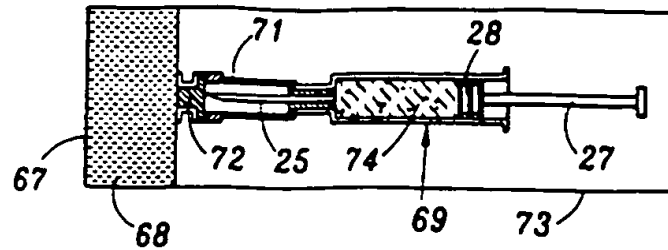
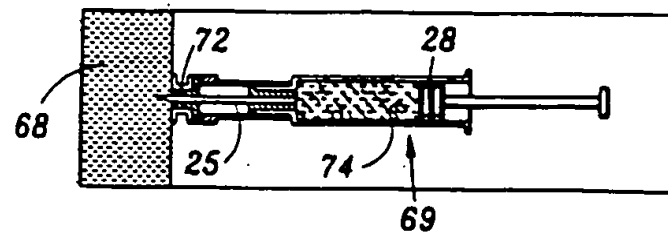
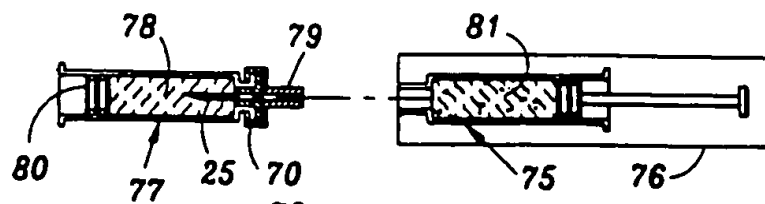
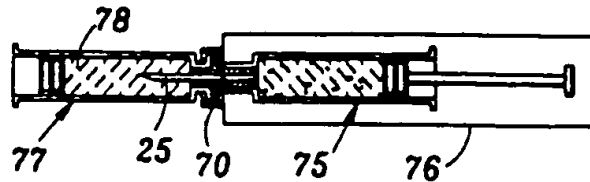
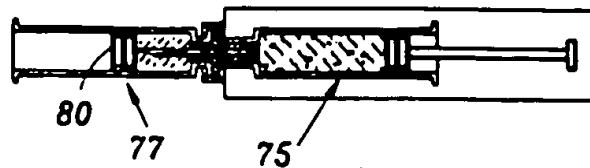
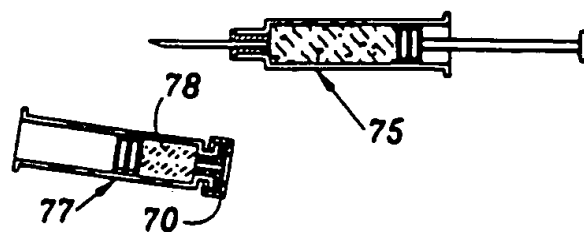
3/9

FIG. 18FIG. 19FIG. 20FIG. 21FIG. 22

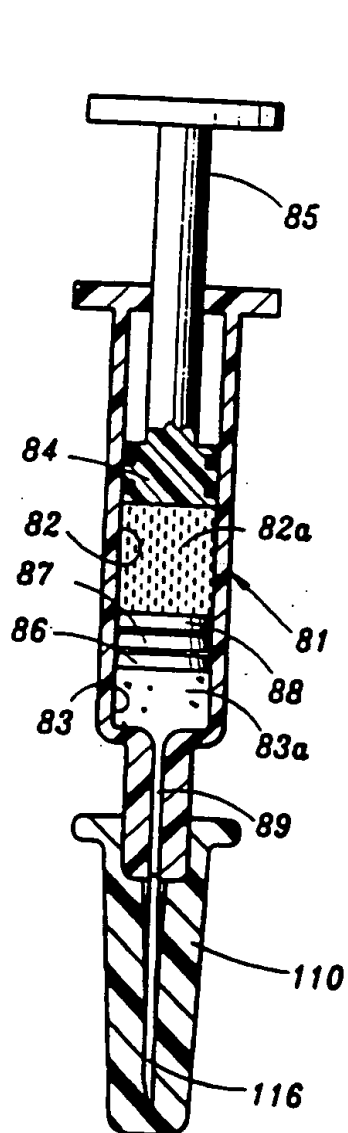
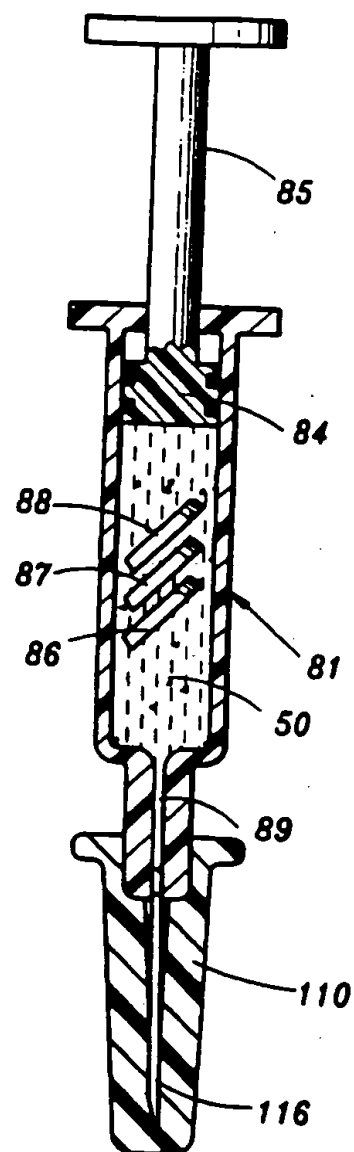
4/9

FIG. 23FIG. 24FIG. 25FIG. 26FIG. 27FIG. 28FIG. 29

5/9

FIG. 30FIG. 31FIG. 32FIG. 33FIG. 34FIG. 35FIG. 36

6/9

FIG. 37FIG. 38

7/9

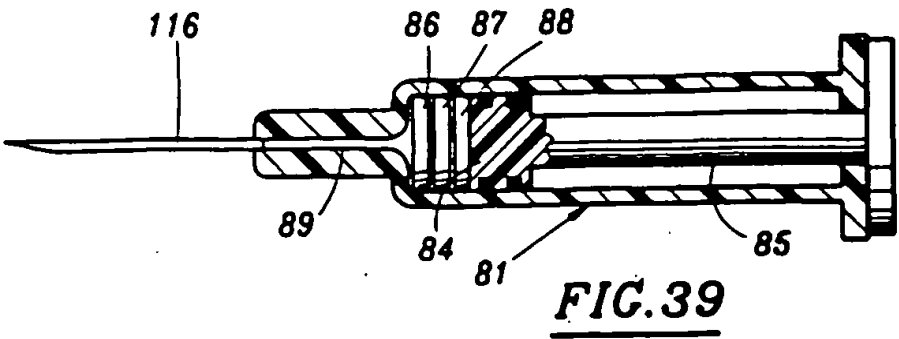


FIG. 40

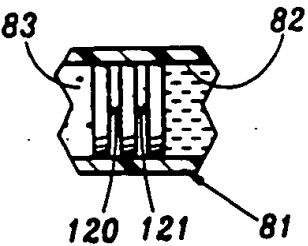


FIG. 41

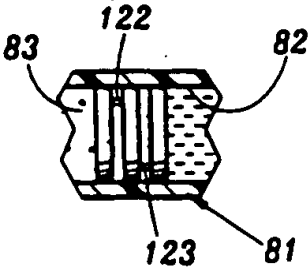
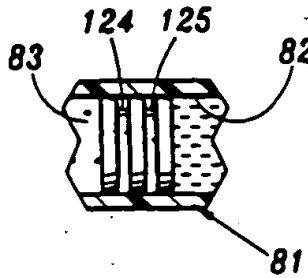
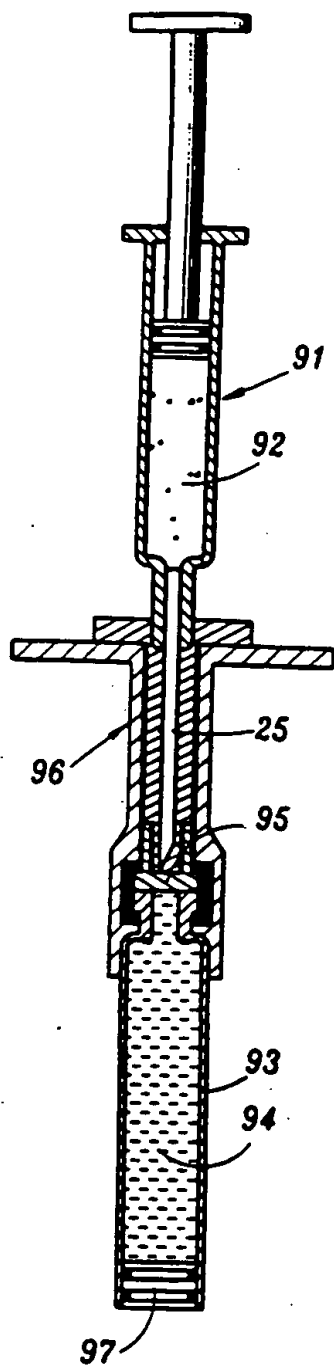
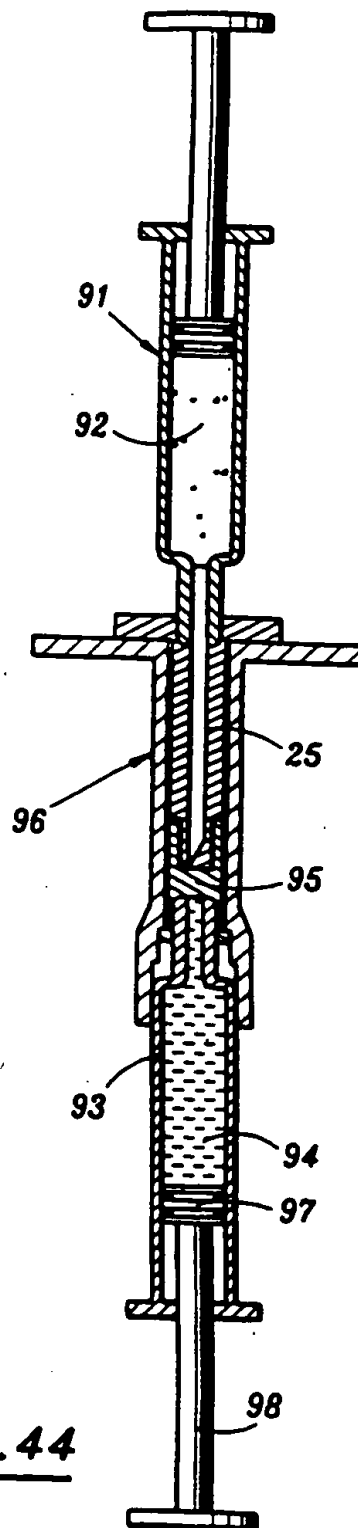


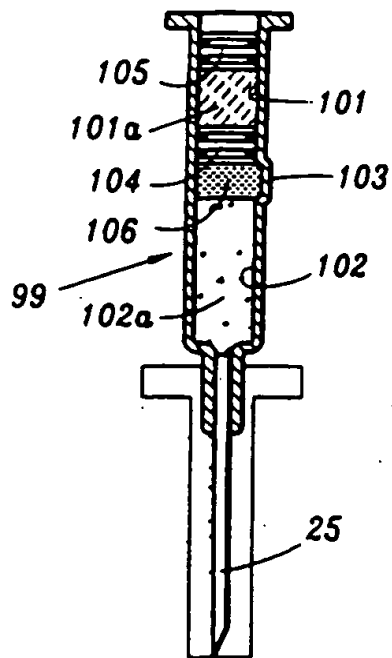
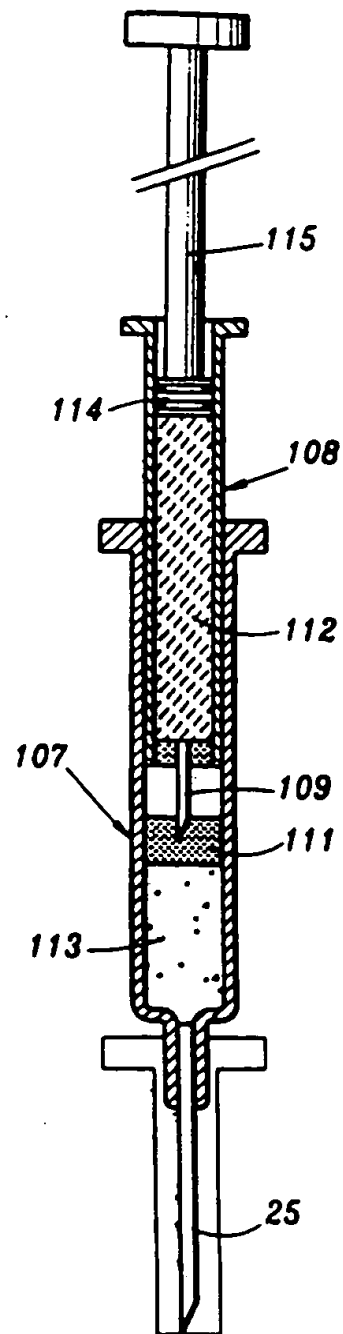
FIG. 42



8/9

FIG. 43FIG. 44

9/9

FIG. 45FIG. 46

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 529928
FR 9606886

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP 0 499 481 A (WAVERLY PHARMACEUTICAL LIMITED) * colonne 6, ligne 47 - ligne 57 * * colonne 8, ligne 47 - ligne 50 * * colonne 9, ligne 1 - ligne 4 * ---	1,8, 20-22, 24,25
X	US 3 810 469 A (HURSCHEMAN) * colonne 4, ligne 3 - ligne 11 * * colonne 7, ligne 3 - ligne 14 * * figures 1,3,4 *	1,5,8,10
A	---	17
X	WO 94 06690 A (HABLEY MEDICAL TECHNOLOGY CORPORATION) * page 8, ligne 29 - page 9, ligne 9 * * page 9, ligne 34 - ligne 37 * * figures 4,5 *	1
X	EP 0 161 797 A (KOPFER ET AL.) * page 1, ligne 22 - ligne 29 * * figure 3 *	1
A	---	10,12
A	US 5 334 162 A (HARRIS) * colonne 1, ligne 42 - ligne 48 * * colonne 6, ligne 61 - ligne 66 *	5
A	US 4 243 080 A (CHOKSI ET AL.) * colonne 3, ligne 11 - colonne 4, ligne 19 * * figures *	7
A	EP 0 520 618 A (ARTE CORPORATION) * colonne 18, ligne 3 * * colonne 18, ligne 20 - ligne 23 * * colonne 19, ligne 29 - ligne 33 * * figures 11,13,18 *	15,16
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
17 Février 1997		Sedy, R
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encadrement d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

2

PROPRIETE INDUSTRIELLE (Part 1)

PILLSBURY MADISON & SUTRO LLP
Attn. WISE, Roger R
725 S. Figueroa Street
Suite 1200
Los Angeles, California 90017-5443
UNITED STATES OF AMERICA

Date: 30/03/2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)